ENFRENTAMIENTO DE LAS VASCULITIS PRIMARIAS

CLINICAL ASPECTS OF PRIMARY VASCULITIS

DR. SANTIAGO RIVERO D. (1) (2).

1. Profesor Asociado. Escuela de Medicina. Universidad Católica de Chile.
2. Unidad de Reumatología. Departamento de Medicina Interna. Clínica Las Condes.

Email: srivero@clc.cl

RESUMEN

Las Vasculitis Primarias son enfermedades poco frecuentes, potencialmente fatales, sin causa etiológica conocida, que pueden comprometer a vasos sanguíneos de distinto tamaño, produciéndoles un proceso inflamatorio en la pared vascular, que conduce a la estrechez u obstrucción del vaso afectado, con consecuente isquemia o necrosis del tejido que irrigan.

Sus manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas, y frecuentemente inespecíficas. Sin embargo hay algunas que hacen sospechar el diagnóstico y que deben ser evaluadas con detalle.

El estudio diagnóstico de las vasculitis primarias, implica varios aspectos que deben ser considerados. La actividad, la extensión, el daño visceral y el diagnóstico diferencial. En este sentido los exámenes bioquímicos; los exámenes funcionales organicos; los estudios de imágenes (radiológicos, tomografía computarizadas, resonancia magnética, radio isotópicas, y de Pet –CT); y la histopatología (biopsias de riñón, sistema nervioso periférico, pulmonar, etc.); y los estudios de autoanticuerpos (muy especialmente los ANCA, en vasculitis de pequeño vaso) ayudan a fundamentar el diagnóstico definitivo.

Su tratamiento debe considerar dos etapas. Inicialmente la terapia de inducción de la remisión, y luego de lograrla, la de mantenimiento de la remisión. De la naturaleza de la vasculitis y del éxito que se logre con el tratamiento, dependerá su pronóstico.

Las drogas tradicionales, más usadas en el tratamiento, y habitualmente más efectivas, son los corticoesteroides (orales o EV en bolos) y la ciclofosfamida (oral o preferentemente en bolos EV). Tambien se han usado la Azatioprina, el metotrexato, y el micofenolato mofetil, especialmente como mantenimiento de remisión. En los últimos años, se ha destacado el uso de terapia biológica, con anticuerpos monoclonales anti lifocitos B, el Rituximab, que resulta de gran utilidad, muy especialmente en las vasculitis de pequeño vaso ANCA positivo.

El diagnóstico diferencial incluye patologías muy diversas; trombosis ateroesclerótica; embolias ateroescleróticas, embolias sépticas, el uso de drogas ilícitas, y la trombosis secundaria al Sindrome Antifosfolípido.

Palabras clave: Vasculitis, ateroesclerosis, vasos sanguíneos, daño inmonológico del tejido.

SUMMARY

Primary vasculitis is an infrecuent desease, and may present in very different clinical pictures.

Any size of blood vessels can be affected (aorta, large it; arteries, médium –size, and small), it may be produced by immunological tissue damage mechanisms.

Classification of primary vasculitis usually consider both aspects.

Histopathology includes, giant cells large vasculitis; granulomatous aortitis; systemic inflamatory necrotizing and segmentary médium size arterities;

Granomalous necrotazing small vessel vasculitis, with or without eosinofilic infiltration; and leucocitoclastic small vessel vasculitis.

Clinicians should be awared of this deseases in order to diagnose promptly and do a proper therapy.

Key words: Primary vasculitis, small vessel vasculitis, ANCA positive vasculitis, treatment primary vasculitis.

Artículo recibido: 12-04-2012
Artículo aprobado para publicación:11-06-2012

GENERALIDADES

Las vasculitis son enfermedades inflamatorias que comprometen la pared de los vasos sanguíneos, provocando una estrechez de su lumen, que se manifiesta por isquemia y/o eventual necrosis del tejido u órgano que irriga.

Su etiología y patogenia pueden ser muy variadas.
El calibre del vaso sanguíneo que puede comprometer, va desde grandes arterias (aorta y sus ramas principales, arterias temporales); vasos medianos (arterias musculares); y de pequeños vasos (arteriolas, capilares y venulas).

Si se consideran ambos aspectos; calibre del vaso afectado y el mecanismo patogénico comprometido, el cuadro clínico puede ser muy variable y diferente para cada una.
Esta diversidad clínica, ha sido uno de los motivos que han dificultado su clasificación y un enfrentamiento terapéutico especifico (1,2).

PATOGENIA

Un grupo significativo de vasculitis se produce por mecanismos inmunológicos de daño celular o tisular; daño directo por anticuerpos específicos; complejos inmunes con activación del complemento; o citotoxicidad directa o inducida por anticuerpos.
En el caso de aquellas vasculitis mediadas por complejos inmunes, los antígenos constituyentes son generalmente antígenos externos.
En mucha menor frecuencia, son de tipo autoantígenos, constituyendo el grupo de las vasculitis autoinmunes.
Otra causa importante es la hipersensibilidad a numerosas drogas, medicamentos y productos químicos y físicos. Son las llamadas vasculitis alérgicas o por hipersensibilidad.
Otro grupo, las vasculitis infecciosas, se producen por la acción de agentes microbiológicos.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS DE ACUERDO AL TAMAÑO DEL VASO SANGUÍNEO AFECTADO

AORTA	-Enfermedad de Takayasu
ARTERIAS GRANDES	-Arteritis a células gigantes (arteritis de la temporal)
ARTERIAS MEDIANAS	-Poliarteritis nodosa (pan) -Enfermedad de Kawasaki
VASOS PEQUEÑOS ANCA POSITIVOS	-Vasculitis Granulomatosa (Granulomatosis de Wegener) -Poliangeitis Microscópica (PAM) -Vasculitis granulomatosa Alérgica (Sind.Churg-Strauss)
VASOS PEQUEÑOS ANCA NEGATIVOS	-Púrpura de Schönlein-Henoch -Crioglobulinemia mixta -Vasc. Leucocitoclásticas Idiopáticas -Vasc Leucocitoclásticas secundarias: -Alérgicas -Infecciosas -Tumorales -Enf. Autoinmunes TC

CLASIFICACIÓN

Las vasculitis pueden ser clasificadas de acuerdo a: patogenia; tipo de vaso sanguíneo comprometido; o si son producidas por causas conocidas (vasculitis secundarias); o por causas indeterminadas o idiopáticas (vasculitis primarias) (3).
Este grupo de las "Vasculitis Primarias" constituye el principal objetivo

TABLA 2. SÍNTOMAS SOSPECHOSOS DE VASCULITIS SEGÚN TAMAÑO DEL VASO

GRANDES	MEDIANOS	PEQUEÑOS
Claudicación de extremidad	Nódulos Cutáneos	Púrpura palpable
Presión arterial asimétrica	Úlceras de Piel	Glomerulonefritis
Ausencia de pulsos	*Livedo Reticularis*	Hemorragia Alveolar
Soplos arteriales	Necrosis Digital	Granulomas cutáneos
Dilatación aórtica	Mononeuritis Múltiple	Uveitis
Trastornos de visión Amaurosis	Microaneurismas	Escleritis / Epiescleritis

de este trabajo.
La Tabla 1 presenta una clasificación de las "Vasculitis Primarias", fundamentada en el consenso diagnóstico (3).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS COMUNES QUE ORIENTAN AL DIAGNÓSTICO

1. El diagnóstico se plantea a raíz de síntomas clínicos o signos al examen físico, que sugieren la posibilidad de una vasculitis.
Todas comparten síntomas generales inespecíficos, fiebre y sensación febril, mialgias, artralgias, decaimiento, producidos por mayor o menor grado del componente inflamatorio del cuadro clínico.
A estos se pueden agregar elementos específicos o "sospechosos" distintos, especialmente relacionados al tamaño vascular comprometido.
La Tabla 2 presenta algunos de estos síntomas sospechosos de vasculitis, relacionados al calibre vascular afectado.

2. El paso siguiente es confirmar la sospecha diagnóstica utilizando estudios de laboratorio más específicos.

Pueden ser de especial valor la Electromiografía y Velocidad de Conducción Nerviosa; la Resonancia Magnética del Sistema Nervioso Central; la Angio Resonancia Magnética; la Arteriografía; y en forma destacada la biopsia del eventual órgano afectado, piel, riñón, pulmón, nervio sural y otras.

3. A continuación se debe descartar otras enfermedades sistémicas, especialmente infecciones, neoplasias solidas o hematológicas.
Tiene especial significado terapéutico cuantificar la extensión y la actividad de la vasculitis a través de exámenes generales hematológicos y bioquímicos, que miden la funcionalidad y el grado de inflamación de distintos órganos, muy en particular el riñón, Sistema Nervioso Central y Periférico, cardiopulmonar, digestivo, músculo articular y cutáneo.
La VHS y la PCR pueden ser de gran valor diagnóstico y de seguimiento en algunas vasculitis.

Los estudios de crioglobulinas, e virus del SIDA, de hepatitis B y C, son muy importantes de realizar.

Los exámenes de radiología convencional, radiografía, la ecotomografía o tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis, nos ayudan a demostrar o descartar alteraciones estructurales viscerales.
El estudio de los distintos autoanticuerpos (FR, AAN, ENA, DNA, anticardiolipinas, anti CCP), debe ser obligatorio para poder excluir enfermedades autoinmunes difusas del Tejido Conectivo, muy especialmente Lupus Eritematoso Generalizado, Artritis Reumatoide, Sindrome de Sjögren, Poli / Dermatomiositis y Sindrome Anti Fosfolipido.

Como se discute en otro trabajo de esta publicación, la determinación del anticuerpo anti granulocito de neutrófilos (ANCA) , ya sea por método de inmunofluorescencia indirecta (ANCAc y ANCAp) o en forma más específica por ELISA (ANCA-PR3, ANCA-MPO y otras especificidades), tiene un valor especial en el diagnóstico y en la clasificación de las "Vasculitis de Vasos Pequeños" (4).
Con estos elementos en consideración podremos diagnosticar, clasificar y medir la extensión y el grado de actividad de la vasculitis que presenta nuestro paciente.
Esta información puede ser vital para decidir la intensidad y tiempo del tratamiento.

4. Otro punto de extrema importancia es el diagnóstico diferencial. Deben descartarse las vasculitis secundarias de causa conocida (infecciones, neoplasias, enfermedades hematológicas); y aquellos fenómenos de obstrucción vascular que puedan imitar fenómenos tipo vasculíticos: trombosis, embolias y microembolias ateroescleróticas; medicamentos vaso espásticos; drogas ilícitas (cocaína).
Especial mención merece el "Sindrome antifosfolípido", que puede producir obstrucción vascular clínicamente muy similar a una vasculitis, asociado a anticuerpos antifosfolípidos, que junto a otros elementos clínicos, permiten su diagnóstico diferencial.

Considerando y valorando todos los aspectos discutidos previamente, se puede diagnosticar, clasificar, medir la extensión y el grado de actividad, de un cuadro clínico de vasculitis, y sobretodo planificar una estrategia terapéutica eficaz por el tiempo que sea suficiente.
A continuación, se presenta información clínica general y resumida de las principales vasculitis que comprometen pequeños vaso sanguíneos.

VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA CUTÁNEA

La inflamación leucocitoclástica vascular constituye un denominador clínico patológico común, a muy diversos tipos de vasculitis cutáneas que comprometen vasos pequeños. Según su etiopatogenia, su significado pronóstico puede ser muy variable.
Constituye el grupo de vasculitis más frecuentes. Se estima, en términos generales, que representan un 20% a 30% de todas las vasculitis descritas.

Generalmente se producen por depósito de complejos inmunes en la pared vascular, y/o por anticuerpos que interactúan con antígenos de la pared vascular. En ambos casos la inflamación está mediada por activación del complemento.

De todo este grupo tan frecuente, las "vasculitis idiopáticas", en las cuales no podemos individualizar su causa, representan alrededor del 50% de los casos.
En la otra mitad de los casos, hay varios factores etiológicos que pueden desencadenarlas.

Las "vasculitis por hipersensibilidad" o "vasculitis alérgicas" inducidas por medicamentos, drogas, productos químicos, son frecuentes y constituyen cerca del 25% de este grupo de vasculitis.
Las infecciones por microorganismos o "vasculitis infecciosas" son

responsables de alrededor del 10%.
Las enfermedades difusas del tejido conectivo son responsables de otro 10% de las vasculitis leucocitoclásticas cutáneas, denominadas "vasculitis autoinmunes secundarias".
Solamente un pequeño grupo, 5% aproximado, son propiamente las "vasculitis primarias de vaso pequeño", y de éstas, escasamente la mitad de los casos presenta anticuerpos ANCA positivos, las "Vasculitis ANCA positivas".

La manifestación común, de todo este grupo de vasculitis leucocitoclásticas, es el compromiso cutáneo, que puede adoptar distintas formas clínicas: Púrpura palpable, petequias, equimosis, máculas eritematosas, livedo reticularis, necrosis, úlceras, vesículas, pústulas, ampollas, nódulos subcutáneos, lesiones tipo eritema multiforme. En ocasiones el compromiso clínico puede ser mixto y su evolución presentarse en brotes.

La biopsia cutánea es característica demuestra inflamación del vaso sanguíneo pequeño por neutrófilos en fase de desintegración (leucocitoclasia), que compromete toda su pared vascular.
Su evolución depende de la causa y generalmente, en el grupo de las idiopáticas, suele ser benigna, con remisión espontanea. Una situación similar se observa en las vasculitis alérgicas una vez reconocido y eliminado el antígeno causante.

Totalmente opuesto es el comportamiento clínico de las "Vasculitis ANCA positivo", ya que habitualmente puede afectar órganos internos y presentar un compromiso multisistémico potencialmente muy grave, que puede conducir al fallecimiento del paciente si no se toman las medidas terapéuticas oportunas y adecuadas.
Las vasculitis que constituyen este grupo ANCA positivo son:

- La "Vasculitis de Wegener" o "Poli Angeitis Granulomatosa";
- la "Poliangeitis Microscópica" (PAM); y
- el "Sindrome de Churg-Strauss", o "Vasculitis Granulomatosa Alérgica"

Las vasculitis de vaso pequeño ANCA negativo son principalmente:

- El "Púrpura de Schönlein-Henoch;
- la "Vasculitis Crioglobulinémica "; y
- la "Enfermedad de Behcet" (5,6).

VASCULITIS DE WEGENER O POLIANGEITIS GRANULOMATOSA

Es una vasculitis granulomatosa necrotizante, produce compromiso visceral grave y es potencialmente fatal.
Su incidencia se estima en 3 por cada 100.000 habitantes (EE.UU.). En nuestro país, aproximadamente afecta por igual a mujeres y hombres, con una edad promedio de diagnóstico de alrededor de 50 años.
Sus manifestaciones clínicas suelen manifestarse como una triada sintomática:

1. Compromiso de vía aérea superior (nariz, oídos, senos paranasales, cavidad periorbitaria).

2. Compromiso pulmonar, o de vía aérea inferior.

3. Compromiso renal. Estas manifestaciones suelen no darse clínicamente juntas, y a veces, alguna de ellas precede a la otra (s).
El compromiso de vía aérea superior puede manifestarse como "sinusitis a repetición" (casi 2/3 de los pacientes), como "coriza, obstrucción nasal" (60%), "otitis crónica", y/o compromiso ocular (25%), algunos con intensa infiltración y necrosis periocular e intraorbital, ("pseudo tumor ocular"). Como esta inflamación es granulomatosa y necrotizante, puede conducir a una gran destrucción facial, conocida como "Vasculitis letal de la línea media".

El examen otorrinológico orientado y biopsias del tejido afectado, pueden ser de gran ayuda diagnóstica.
La manifestación pulmonar puede presentarse como imágenes radiológicas o de TAC pulmonar, sugerentes del diagnóstico, nódulo único o múltiple; "nódulos cavitados", que obligan al diagnóstico diferencial con neoplasia primaria, metástasis pulmonares, e incluso TBC pulmonar. En otras ocasiones las imágenes son más inespecíficas, tales como infiltrados localizados.
En el mismo estudio multicéntrico chileno, alrededor del 60% de los pacientes presentaba compromiso pulmonar (7).
El compromiso renal es el más frecuente (80%) y puede ser inicial. Se manifiesta histológicamente como una glomerulonefritis necrotizante segmentaria, con tendencia a formar crescenticas glomerulares. Prácticamente sin depósito de IGS ni complemento al estudio de inmunofluorescencia, ("nefropatía pauciinmune").

Clínicamente produce grados variables de insuficiencia renal, con microhematuria en el sedimento urinario. También puede comportarse, en ocasiones, como una "insuficiencia renal rápidamente progresiva".
Otras manifestaciones clínicas reportadas, menos frecuentes, son: "vasculitis cutáneas", compromiso de sistema nervioso periférico, "mononeuritis múltiple", "mononeuritis recurrente" o "polineuropatia simétrica". Solo ocasionalmente pueden dar compromiso del SNC, en forma de déficit neurológico focal.

Generalmente presenta aumento de la VHS y la PCR, acompañada de anemia.
Los autoanticuerpos son negativos, con excepción del ANCA que es positivo en un 80 a 90% de los casos, de tipo ANCAc y/o ANCA PR3.
La causa más frecuente de muerte es el compromiso renal. La sobrevida depende de la precocidad y el tipo de tratamiento empleado.
La evolución natural, previa a los años 1960, sin tratamiento, tenía una mortalidad de 50% a los 5 meses y de 90% a 1 año. Con el uso posterior de los corticoides la sobrevida mejoró significativamente al 50% a 1 año.

Posterior a 1970 , con el uso de los inmunosupresores, especialmente la ciclofosfamida, la sobrevida continuó mejorando hasta la actualidad que alcanza al 80% a 8 años de seguimiento (8,9).
Este conocimiento permite recalcar la gran importancia del diagnóstico precoz y la premura de un tratamiento eficiente.

POLIANGEITIS MICROSCÓPICA (PAM)

Produce inflamación necrotizante, no granulomatosa, de los pequeños vasos sanguíneos (arteriolas, vénulas, y capilares).
Afecta a población de predominio femenino (alrededor de 2/3 de los pacientes) entre los 45 a 70 años de edad (10).
Es infrecuente, su incidencia se estima en 3 a 4 pacientes cada 1.000.000 de habitantes, y prevalencia anual de 1 a 3 pacientes por 1 millón de habitantes (EE.UU.).
Presenta con gran frecuencia compromiso renal (70%), que se traduce en alteraciones inflamatoria del sedimento urinario e insuficiencia renal progresiva.
Alrededor del 60% de los pacientes, tienen neuropatía periférica de tipo mononeuritis múltiple.

Otras manifestaciones descritas son: vasculitis cutáneas, infiltrados pulmonares y especialmente por su mal pronóstico hemorragia pulmonar.

Algunos pacientes que presentan Wegener y otros con PAM, pueden desarrollar un compromiso renal intenso con grave hemorragia pulmonar concomitante. Este cuadro clínico, conocido como "Sindrome Riñón-Pulmón" tiene una mortalidad mayor (38%) a la de cada grupo individual. Requiere de tratamiento muy agresivo con pulsos de metilprednisolona, ciclofosfamida, plasmaferesis y en algunos casos Rituximab (11).

Desde el punto de vista del laboratorio, fuera de las alteraciones propias de una inflamación activa, tiene gran importancia la determinación del ANCA, el cual resulta positivo, con especificidad ANCA-p y MPO en cerca del 75% de los casos.
Esta especificidad característica facilita el diagnóstico diferencial con otras vasculitis de vaso pequeño, especialmente Wegener.
La biopsia renal y/o la de nervio sural, en los casos indicados, resulta positiva en más de la mitad de los casos, por lo que se considera de utilidad diagnóstica.

Respecto de la mortalidad, las estimaciones nacionales coinciden con datos extranjeros, en una mortalidad cercana al 20% en el primer año. La insuficiencia renal y/o el compromiso pulmonar son las causas más frecuentes (7,10).

VASC DE CHURG-STRAUSS O VASCULITIS GRANULOMATOSA ALÉRGICA

Es una vasculitis granulomatosa con eosinofilos, necrotizante, sistémica, que afecta a vasos sanguíneos predominantemente de pequeño calibre.

Su incidencia es muy baja, 0.5 a 2 nuevos pacientes anuales por 1 millón de habitantes (EE.UU.). Se le considera una de las vasculitis más infrecuentes y sólo se diagnostica en forma muy ocasional. Parece predominar en hombres y aparece alrededor de los 45 años.

El cuadro clínico está siempre asociado a asma y eosinofilia mayor a 1.500 eosinófilos/mm^3. Se presenta habitualmente en asmáticos adultos, con enfermedad activa o antecedentes asmáticos previos, que cursan con eosinofilia o que la desarrollan a corto plazo. Pronto o paralelamente desarrollan compromiso multisistémico secundario a vasculitis. En mucho menor frecuencia el daño visceral puede ser producido por "infiltración granulomatosa eosinofílica".

Se desarrollan manifestaciones generales y órgano especificas: "Mononeuritis Multiple", "Púrpura o Nódulos subcutáneos", "Infiltrados Pulmonares", "Nefropatía", "Dolor Abdominal", "Compromiso Cardiaco", pericárdico o miocárdico y "Poliartralgias".

Así, esta enfermedad es generalmente multisistémica, aunque se describen casos aislados con compromiso solamente de un órgano.
Las causas de mortalidad son, especialmente, la "glomerulonefritis crescéntica rápidamente progresiva" y el "compromiso cardiaco grave" (por ejemplo el IAM por vasculitis coronaria).

El laboratorio demuestra siempre: Eosinofilia, entre 4.000 a 8.000 por mm^3 relacionada a la actividad de la enfermedad; elevación de la IgE serica (75%).
Cerca del 40% de estos pacientes presenta ANCA positivos con especificidad tipo ANCA-p y MPO.
Puede haber FR positivo, y los AAN suelen ser negativos.
La radiografía o TAC de tórax debe hacerse siempre y de forma precoz. Puede mostrar anormalidades en aproximadamente el 40% de los pacientes.

El estudio histológico por biopsia debiera hacerse en caso de dudas diagnósticas clínicas. Previo al tratamiento con CORTICOIDES, esta vasculitis era casi siempre fatal. Con el tratamiento esteroidal el pronóstico ha cambiado radicalmente, considerándose actualmente bueno, con sobrevida a 5 años de 97%. Sin embargo un porcentaje de hasta un 25% de pacientes presenta recaídas (12).
Los corticoides a dosis de 1 mg/K/día son el tratamiento de elección.

POLIARTERITIS NODOSA (PAN)

Es una vasculitis primaria, inflamatoria, necrotizante y sistémica, que afecta la pared vascular de vasos medianos y pequeños. Evoluciona característicamente en brotes, y con compromiso arterial localizado y segmentario. Esta particularidad histopatológica muchas veces permite la detección de microaneurismas arteriales, que aunque no son específicos, pueden tener valor diagnóstico.

Tiende a aparecer hacia los 50 años, es más frecuente en hombres y su prevalencia es muy baja (menor a 5 pacientes por 1 millón de habitantes) (13).

Produce frecuentemente compromiso renal (70%), afectación de la piel (50%), del sistema nervioso periférico (60%) y en algunos casos

isquemia o necrosis de dedos de las extremidades, por compromiso oclusivo de arteriolas terminales.

La nefropatía suele ser de tipo isquémico y puede complicarse de una hipertensión arterial de tipo reno vascular acentuada.
La presencia de anticuerpos anti virus B, en hasta un 50% de los casos, descrito en la literatura anglosajona, hace obligatorio este estudio, al igual que la investigación de virus C y de VIH. Es posible que las cifras de frecuencia de anticuerpos anti virales en nuestros pacientes, sea probablemente mucho menor.

Los estudios de laboratorio son por lo general inespecíficos, el ANCA es negativo. El sedimento urinario normal. En presencia de hipertensión arterial, puede detectarse niveles elevados de angiotensina sérica. En casos indicados, la arteriografía selectiva puede demostrar los microaneurismas que pueden ayudar al diagnóstico.
También se han descrito formas localizadas de PAN, que pueden afectar un solo órgano, especialmente piel y testículo. Generalmente el diagnóstico se hace con el estudio histopatológico y suelen tener muy buen pronóstico.

El tratamiento, como es habitual en las vasculitis activas sistémicas, se hace con corticoides e inmunosupresores, ciclofosfamida de preferencia, habitualmente en bolos EV.

El pronóstico individual es incierto, aunque el comportamiento general sea favorable y depende de una respuesta adecuada al tratamiento (13).

La Tabla 3 resume y compara las características clínicas más frecuentes de las vasculitis de pequeño vaso.

ARTERITIS PRIMARIAS DE GRANDES VASOS

Arteritis de la temporal o arteritis de células gigantes

Es una vasculitis que afecta grandes vasos, característicamente a la arteria temporal.
La inflamación que afecta la pared de la arteria presenta células gigantes.
Su prevalencia, en sujetos sobre 50 años, se estima en alrededor de 220 pacientes por 100.000 habitantes; y su frecuencia aumenta progresivamente de acuerdo a la edad (14).
Por esta razón es lejos la vasculitis más frecuente en grupos etarios avanzados.
Afecta más a mujeres (2:1) y es exclusiva de la población caucásica.
Clínicamente se caracteriza por síntomas inespecíficos de una enfermedad inflamatoria importante. Aparece síndrome febril, sudoración nocturna, decaimiento y astenia; frecuentemente se acompaña de un síndrome depresivo.

Un síntoma más especifico, es la aparición de cefalea fronto parietal, especialmente por primera vez en pacientes que no tenían antecedentes previos. Paralelamente aparece sensibilidad o dolor a la palpación de la arteria temporal, frecuentemente con disminución progresiva del pulso, hasta hacerse indetectable. Junto con esta sintomatología la arteria puede verse y palparse engrosada, muchas veces con irregula-

TABLA 3. ALGUNOS ELEMENTOS DE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE LAS VASCULITIS DE VASO PEQUEÑO

	WEGENER	PAM	CHURG-STRAUSS	PAN
GLOMERULONEFRITIS	+++++	++++	++	+
VIA AÉREA SUPERIOR	++++	(-)	+	(-)
OJO ROJO	+++	+	(+/-)	(-)
COMPROMISO PULMONAR	++++	++	++++	+
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	(-)	++++	(-)	+
TUBO DIGESTIVO	(+/-)	(+/-)	++	+++
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	(-)	(-)	(-)	+++
TEST DE ANCA	ANCAc PR 3 (+) 90%	ANCAp MPO (+) 75%	ANCAp MPO (+) 40%	Negativo Negativo (-)
HISTOPATOLOGÍA	Granuloma Necrotizante Vasculítico	Vasculitis Necrotizante	Granuloma Eosinofílico	Vasculitis Necrotizante Segmentaria

ridades en su pared en forma de nódulos.

El estudio de laboratorio demuestra, como elemento de importancia diagnóstica, aumento de la VHS, frecuentemente en valores de alrededor de 100 mm /hr. También se acompaña de aumento significativo de la Proteína C Reactiva (PCR), que suele ser más precoz y sensible que la VHS y por lo tanto un indicador muy útil para valorar la respuesta terapéutica.
El estudio virológico y de autoinmunidad es negativo, y no se detecta compromiso renal ni cardio pulmonar. En ocasiones las transaminasas pueden experimentar un leve aumento. El estudio del ANCA es negativo.

El diagnóstico es clínico, apoyado por la elevación de los parámetros inflamatorios. Cuando hay dudas se realiza un ECO doppler dúplex de la arteria temporal, que puede demostrar alteraciones del flujo con engrosamiento de la pared arterial.

En determinadas condiciones, para confirmar el diagnóstico se realiza una biopsia de la arteria temporal. Se debe tener en cuenta que el compromiso inflamatorio de la pared arterial es segmentario, por lo tanto el tamaño de la muestra es importante. Por la misma razón una biopsia negativa para arteritis no descarta este diagnóstico. Para aumentar la sensibilidad del método, se sugiere practicar la biopsia temporal bilateral.

Otros síntomas, derivados del compromiso del flujo vascular, pueden ser sospechosos del diagnóstico: dolor facial, claudicación mandibular, y ocasionalmente parestesias de la lengua.
Sin duda, la complicación más temida es el compromiso ocular, producido por vasculitis de la arteria oftálmica y/o retineana. Se presenta frecuentemente y de forma precoz, en un 25 a 30% de los pacientes con vasculitis de la temporal.

Se manifiesta por visión borrosa, disminución de la agudeza visual y evoluciona hacia amaurosis total unilateral. Sin tratamiento, la ceguera puede hacerse bilateral afectando, dentro de las 2 semanas siguientes, el ojo contralateral. Esta complicación debe ser considerada como una emergencia reumatológica.

Hay que tener presente que algunos pacientes con AT desarrollan compromiso inflamatorio de otras ramas carotideas, incluso intracraneanas. Por esto se recomienda hacer una exploración de imágenes vasculares de aorta torácica, carótidas, vertebrales e intracerebrales.
Por la gravedad de esta complicación, el diagnóstico de “Arteritis de la Temporal” debe plantearse siempre en sujetos de edad avanzada, aunque solo sea por síntomas generales, o en otros, por aumento importante, sin explicación aparente, de la VHS y la PCR.

El diagnóstico debe ser lo más precoz posible, y su tratamiento inmediato (16).
La arteritis temporal responde bien al uso de corticoides, los cuales deben usarse en bolos, en aquellos casos de sospecha clínica de compromiso ocular en evolución activa. Superada la urgencia se continúan en dosis equivalentes a 1 mg x Kg peso/día, de prednisona.

Alrededor de un 50% de los pacientes que tienen “Arteritis de la Temporal” (AT) presentan un cuadro clínico de mialgias generalizadas, intensas e invalidantes, que no se acompañan de debilidad muscular, son de predominio proximal, de cintura escapular y pelviana. Este cuadro clínico ha sido denominado “Polimialgia Reumatica” (PMR) (15).
Su característica clínica de dolor intenso hace plantear como diagnóstico diferencial, neoplasias ocultas (en casos de sospechas fundadas, el PET-Scanner puede ser de gran utilidad) y cuadros infecciosos solapados, que requieren investigación microbiológica exhaustiva.

La otra mitad de pacientes con Polimialgia Reumática, (PMR) presentan síntomas y signos clínicos de una Arteritis de la Temporal, incluyendo sus complicaciones, especialmente la ceguera. También pueden presentarse solo como PMR y en el curso de la evolución, desarrollar una AT, lo que debe hacer aumentar la dosis de corticoides para impedir el compromiso visual.

Esta situación hace plantear una relación estrecha entre ambas entidades, posiblemente a través de sus mecanismos patogénicos, pero aun la causa de esta asociación no ha sido bien definida (17).
Estos pacientes, solo con la sintomatología propia de una Polimialgia Reumática, tienen aumento moderado de la VHS y la PCR, sin alteración de enzimas musculares, ni de la EMG, como tampoco, de la biopsia muscular.

Su tratamiento de elección son los corticoides orales, en dosis bajas (Prednisona 15 a 30 mg /día), hasta lograr remisión de los síntomas y de las alteraciones del laboratorio (+- 4 a 6 sem). Luego se va disminuyendo muy paulatinamente la dosis, en un tratamiento que debe ser prolongado, por 1 a 2 años, para evitar las recaídas.

En forma muy característica, el tratamiento corticoidal en los pacientes con PMR produce una mejoría notable en el curso de las primeras 24 hrs de la dosis inicial. Esta característica tiene cierto valor diagnóstico y puede ser utilizado como una prueba terapéutica.

La reaparición de los síntomas o de las alteraciones de la PCR y/o VHS, debe hacer volver a una dosis mas alta. Algunos pacientes no logran bajar su dosis a menos de 7.5 mg /día, presentando reactivación. En esos casos puede asociarse Metotrexato, con el fin de ahorrar dosis de esteroides (18).

ENFERMEDAD DE TAKAYASU O AORTITIS GRANULOMATOSA

Es una inflamación granulomatosa, no eosinofilica, que compromete la pared del cayado aórtico y de sus principales vasos eferentes.
Produce engrosamiento de la pared aórtica y estrechez progresiva de ésta, produciendo fenómenos de isquemia de las extremidades superiores, con síntomas de claudicación funcional, y disminución o ausencia de pulsos periféricos (carotideo, braqueal, cubital, radial) y puede

acompañarse de soplos vasculares.

En ocasiones puede comprometer la aorta abdominal y producir fenómenos isquémicos del tubo digestivo, y/o la arteria renal, con desarrollo eventual de una hipertensión reno vascular.
El examen cuidadoso de los pulsos periféricos y de las presiones arteriales en ambos brazos es clave para su diagnóstico.
Se complementa con arteriografía que demuestra claramente el engrosamiento y la irregularidad de la pared aórtica y de sus principales vasos, y su estenosis secundaria.

El tratamiento en lo posible debe ser precoz. Se usan los corticoides, asociados a veces con azathioprina, en un intento de detener su progresión. La mayoría de estos pacientes se beneficia con cirugía vascular periférica (19).

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Es una vasculitis necrotizante, que afecta especialmente vasos medianos, aparece en población infantil.

Clínicamente se caracteriza por síndrome febril, conjuntivitis, exantema cutáneo folículo eritematoso, enantema ("lengua aframbuesada"), adenopatías cervicales, palmas de las manos y plantas de los pies eritematosas y con edema indurado, puede haber irritabilidad y dolor abdominal.
La complicación más grave es el compromiso cardiaco, pericarditis, miocarditis, insuficiencia cardiaca, disfunción valvular y en casos muy graves infarto agudo del miocardio (IAM), secundario a vasculitis coronaria.
El compromiso cardiaco se trata con Ácido Acetil Salicílico 3 a 5 mg por kg de peso, al día.
La sospecha de un IAM en evolución plantea el uso de Gama Globulina EV, en dosis única, de 2 gramos por kilo de peso (20).

CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE TRATAMIENTO DE LAS VASCULITIS PRIMARIAS

El tratamiento medicamentoso de las "Vasculitis Primarias" debe considerar dos etapas clínicas:
1. Inicialmente, en plena actividad de la enfermedad, lograr la "inducción de remisión".

2. Posteriormente, la "mantención de la remisión".
Como resulta evidente, con la inducción de la remisión, se intenta detener la enfermedad con la mayor precocidad posible para evitar mortalidad temprana y prevenir un daño visceral irreversible. Generalmente se usa la vía EV, en la modalidad de bolos o pulsos.
El tiempo habitual de tratamiento para la remisión se estima entre 3 a 6 meses.

Para el tratamiento de mantención se deben usar drogas eficientes para reducir o bloquear las recaídas; con la menor toxicicidad posible, considerando un tratamiento que se puede prolongar de 1 a 2 años, de acuerdo a las características clínicas de cada caso.
Los medicamentos o drogas que se utilicen en la fase de remisión no necesariamente se mantienen como tratamiento de mantención.

En las "Vasculitis de pequeño vaso ANCA positivo" la metilprednisolona, combinada generalmente, con ciclofosfamida, es el tratamiento por excelencia. Ambas se usan en bolos mensuales por 3 a 6 meses, hasta inactivar la enfermedad. En casos muy graves y agudos, se usa Gama Globulina EV o Plasmaferesis, en un intento de ganar tiempo hasta obtener una inmunosupresión eficiente.
Luego se sigue con el de mantención, usando generalmente corticoides orales, asociados a inmunosupresores para mejorar la tasa de recaídas.

La elección de este inmunosupresor ha motivado controversias en estudios a largo plazo, pero la conclusión actual más aceptada, se refiere a preferir drogas que tengan la menor toxicidad a corto y largo plazo, por lo que se trata de excluir ciclofosfamida y la necesidad de cambiarla por otros inmunosupresores, de eficacia terapéutica similar con mejor perfil de toxicidad.

El consenso general, es que la ciclofosfamida es el mejor inductor de remisión, pero dada su alta toxicidad alejada no debiera usarse como terapia de mantenimiento. Se ha demostrado que otras drogas pueden funcionar como mantenimiento, con eficacia algo menor, pero sin sus efectos secundarios. Con este propósito se ha utilizado, con relativo buen resultado, el metotrexato y la azatioprina. También el micofenolato mofetil, pero su eficacia como inductor y especialmente como terapia de mantención, ha resultado inferior a los anteriores (21).

En los últimos años, se ha destacado al rituximab, como muy buen tratamiento inductor y de mantención. Este tratamiento biológico parece estar posicionándose como primera línea de tratamiento remisor y de mantenimiento de las vasculitis ANCA positivas (21).

(En otra sección de esta revista se describe en detalle los distintos tratamientos y las drogas en uso).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gay RM, Ball, Vasculitis in. Koopman WJ, ed Arthritis and Allied Conditions: a Textbook of Rheumatology. 13º edición Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 1500 – 1520.
2. Zazueta – Montiel B, Flores – Suarez LF. Rutas y Retos Diagnósticos en Vasculitis Primarias. Vasculitis, vol 07, nº 3 (suplemento), diciembre 2011.
3. Jeannette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Chrug J, Gross WL, et al.

Nomenclature of Systemic Vasculitides. Proposal o fan International Consensus Conference. Arthritis Rheum 1994; 37:187 – 192.

4. Flores – Suarez LF. Laboratory Investigation in the Diagnosis of Vasculitis. Current Rheumatol Rep 2009:395 – 401.

5. Ntatsaki E, Watts RA, Scott DG. Epidemiology of ANCA – Associated Vasculitides. Rheum Dis Clin North Am 2010; 36:447 – 461.

6. Langford CA. Vasculitis. J. Allergy Immunol 2003:011 (suppl) S 602 – S 612.

7. Cisternas M, Soto L, Jacobebelli S, Marinovic MA, Vargas A, Sobarzo V, et al. Manifestaciones Clínicas de la Granulomatosis de Wegener y la Poliangeitis Microscópica en Santiago de Chile, 1990 - 2001. Rev. Med Chile 2005; 133:273 - 278.

8. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegwnwer´s granulomatosis: an análisis of patients. Ann Intern Med 1992; 116:488 – 498.

9. Langford CA, Wegener´s granulomatosis: current and upcomings therapies. Arthritis Res Ther 2003; 5: 180 – 191.

10. Villiger PM, Guillevin L. Microscopic Polyangeitis: Clinical Presentation. Autoimmun Rev 2010; 9: 812-819.

11. Jara LJ, Vera – Lastra O, Calleja MC. Pulmonary – renal vasculitic disorders: defferential diagnosis and managment. Curr Rheumatol Rep 2033; 107-115.

12. Dunogue B, Pagnoux C, Guillevin L. Chrug – Stauss Syndrome: Clinical Symtoms, Complimentary Investigations, Prognosis and Outcome, and Treatment. Semin Respir Crit Care Med 2011; nº 3 (suppl) 3, december 2011.

13. Lote F, Guillevin L. Polyarteristis Nodosa, microscopic polyangeitis and Churg Strauss síndrome: Clinical aspects and treatment. Rheum Dis Clin North Am 1995; 21:911-948.

14. Richars BL, March L Gabriel SE. Epidemiology of Large – Vessel Vasculitides. Best Pract Res Clin Rheumatol 2010; 36: 447-461.

15. Huston KA, Hunder GH, Lie JT,et al. Temporal Arteritis a 25-year epidemiologic, clinical, and pathologic study. Ann Intern Med 1978; 88:162-167.

16. Villa - Forte A. Giant Cell Arteritis: Suspect it, treat it promtly. Cleve Clin J Med 2011; 78: 265-270.

17. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, et al. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell arteritis. N Engl J Med 2002; 347: 261-271.

18. Bird HA, Esselinckx A, Dixon ASJ, et al. An evaluation of criteria of criteria for polymyalgia reumática. Ann Rheum Dis 1979; 38: 434-439.

19. Kerr GS, Hallahan CW, Giodano J, et al. Takayasu arteritis. Ann Intern Med 1994; 120: 919-929.

20. Burns JC. Kawasaki disuade, Adv Pediatr 2001; 48: 157-177.

21. Diaz – Orta MA, Rojas-Serrano J. Terapias Biologicas en las Vasculitis . Vol 07 nº3 (suppl) 3, diciembre 2011.

El autor declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.